

file copy

no English translation



⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



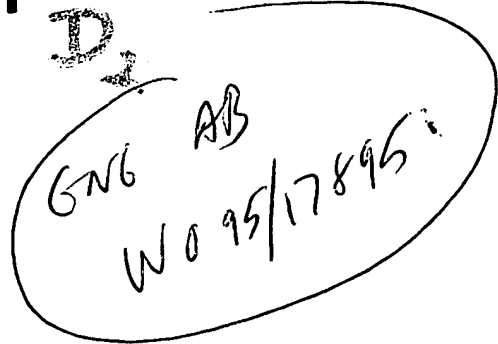
DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑩ DE 43 44 405 A 1

⑤ Int. Cl.⁶:
A61 K 31/565

⑳ Aktenzeichen: P 43 44 405.9
㉑ Anmeldetag: 24. 12. 93
㉒ Offenlegungstag: 29. 8. 95

Publication dated



DE 43 44 405 A 1

102(a)

㉑ Anmelder:

Ehrlich, Marika, Dr.med., 55234 Framersheim, DE;
Kuhl, Herbert, Prof. Dr. phil.nat., 63741
Aschaffenburg, DE

M., Dr., 10719 Berlin; Titz, G., Rechtsanwälte, 04103
Leipzig

㉒ Erfinder:

gleich Anmelder

㉓ Vertreter:

Stahlberg, W., Rechtsanw.; Hoormann, W.,
Dipl.-Ing. Dr.-Ing., 28209 Bremen; Goddar, H.,
Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Liesegang, R., Dipl.-Ing.
Dr.-Ing., Pat.-Anwälte, 80801 München; Kuntze, W.,
Kouker, L., Dr., Rechtsanwälte; Winkler, A.,
Dr.rer.nat., Pat.-Anw.; Huth, M., Rechtsanw., 28209
Bremen; Tönhardt, M., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anw., 40593 Düsseldorf; Ebert-Weidenfeller, A.,
Dr. jur., 28209 Bremen; Nordemann, A., Dr.jur., 28717
Bremen; Nordemann, W., Prof. Dr.; Vinck, K., Dr.;
Hertin, P., Prof. Dr.; vom Brocke, K., 10719 Berlin;
Omsels, H., 80801 München; Hummel, H.; Pasetti,

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉔ Ovulationshemmendes Mittel und Verfahren zur hormonalen Kontrazeption

㉕ Ovulationshemmendes Mittel zur hormonalen Kontrazeption, mit zwei in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektionierten, zur zeitlich sequentiellen oralen Verabreichung bestimmten Hormonkomponenten, die jeweils aus einer Anzahl räumlich getrennt und einzeln entnehmbar in der Verpackungseinheit untergebrachter Hormon-Tageseinheiten bestehen, wobei eine erste der Hormonkomponenten als hormonellen Wirkstoff im wesentlichen ausschließlich ein eine Störung der Follikelreifung bewirkendes Östrogenpräparat, die zweite Hormonkomponente hingegen in Kombination ein Östrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat enthält und die Gesamtzahl der Hormontageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten Zyklus ist, die erste Hormonkomponente 5 bis 14 und die zweite Hormonkomponente 23 bis 14 Tageseinheiten umfaßt und die Anzahl der Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente geringer als die Anzahl der Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente ist, gekennzeichnet durch eine derartige Anordnung der Tageseinheiten in der Verpackungseinheit, daß die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente als zuerst und die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente als daran anschließend einzunehmen charakterisiert sind, sowie Verfahren zur hormonalen Kontrazeption.

6

DE 43 44 405 A 1

Die Erfindung betrifft ein ovulationshemmendes Mittel zur hormonalen Kontrazeption, mit zwei in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektionierten, zur zeitlich sequentiellen oralen Verabreichung bestimmten Hormonkomponenten, die jeweils aus einer Anzahl räumlich getrennt und einzeln entnehmbar in der Verpackungseinheit untergebrachter Hormon-Tageseinheiten bestehen, wobei eine erste der Hormonkomponenten als hormonellen Wirkstoff im wesentlichen ausschließlich ein eine Störung der Follikelreifung bewirkendes Östrogenpräparat, die zweite Hormonkomponente hingegen in Kombination ein Östrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat enthält und die Gesamtzahl der Hormontageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten Zyklus ist, die erste Hormonkomponente 5 bis 14 und die zweite Hormonkomponente 23 bis 14 Tageseinheiten umfaßt und die Anzahl der Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente geringer als die Anzahl der Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente ist, sowie ein Verfahren zur hormonalen Kontrazeption durch Verabreichung eines ovulationshemmenden Mittels dieser Art.

Aus der DE-PS 41 04 385 sind ein ovulationshemmendes Mittel sowie ein Verfahren zur hormonalen Kontrazeption der vorstehend beschriebenen Art bekannt, bei denen vorzugsweise zur hormonalen Kontrazeption innerhalb des gewünschten Zyklus tageweise aufeinanderfolgend zunächst die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente und daran anschließend diejenigen der zweiten Hormonkomponente verabreicht werden, worauf sich unter Ausschluß von Einnahmepausen wiederum die erste der Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente des nächstfolgenden Zyklus anschließt.

Das ovulationshemmende Mittel der gattungsgemäßen Art, bei dem das bei den bis dahin angewandten Typen von Ovulationshemmern übliche einnahmefreie Intervall von sechs oder auch sieben Tagen durch die durchgehende Einnahme der Östrogenkomponente, das heißt der Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente, ersetzt wird, hat sich durchaus bewährt. Es hat sich allerdings gezeigt, daß dann, wenn die erste Hormonkomponente in möglichst niedriger Dosierung der Tageseinheiten eingesetzt wird, wie es günstig ist, um das gesundheitliche Risiko zu minimieren, beim erstmaligen Einsatz des Mittels die Follikelreifung zwar gestört, die Ovulation jedoch nicht zuverlässig verhindert wird. Diese geringere kontrazeptionelle Sicherheit im ersten Einnahmezyklus, verglichen mit den folgenden Einnahmezyklen, beruht darauf, daß die neue Follikelreifung bereits im letzten Teil der Lutealphase des vorhergehenden ovulatorischen Zyklus beginnt, wenn das endogene Estradiol und das endogene Progesteron abfallen.

Bei der Erstanwendung eines Ovulationshemmers herkömmlicher Art, der ein einnahmefreies Intervall vorsieht, wobei mit der Einnahme der Tabletten normalerweise etwa am fünften Tag nach Beginn der Menstruation angefangen wird, läßt sich die kontrazeptive Sicherheit dadurch erhöhen, daß bei der Erstanwendung bereits am ersten Tag der Menstruation der Einnahme begonnen wird (Martindale 1993, S. 1177). Durch die Applikation der Östrogen/Gestagen-Kombination zu diesem frühen Zeitpunkt wird die Ovulation bei den herkömmlichen Ovulationshemmern hierdurch zuverlässig verhindert, wobei in Kauf genommen wird, daß der erste Einnahmezyklus verkürzt ist, das heißt also,

wobei sich eine Zykluslänge bis zum Beginn der nächsten Entzugsblutung von etwa 24 Tagen ergibt. Aus demselben Grund wurde auch bei herkömmlichen Präparat n bereits empfohlen, bei Umstellung von einem hochdosierten Ovulationshemmer auf einen niedriger dosierten Ovulationshemmer das einnahmefreie Intervall zu verkürzen oder im ersten Einnahmezyklus ganz wegzulassen (s. a. a. o.).

Da in einem normalen ovulatorischen Zyklus also die Follikelreifung bereits im letzten Drittel der Lutealphase (vor der Menstruation) beginnt, läßt sich beim ovulationshemmenden Mittel der gattungsgemäßen Art eine zuverlässige Kontrazeption bei Ersteinnahme selbst dann bei besonders niedrig dosierten Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente nicht zuverlässig gewährleisten, wenn man mit der Einnahme der ersten Hormonkomponente am ersten Tag der Menstruation beginnt, zumal dann der erste Einnahmezyklus bis zur folgenden Entzugsblutung auf bis zu etwa 30 Tage verlängert würde.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, das ovulationshemmende Mittel sowie das Verfahren der gattungsgemäßen Art dahingehend weiterzubilden, daß sich auch bei Ersteinnahme selbst bei Verwendung sehr niedrig dosierter Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente eine hohe kontrazeptionelle Sicherheit ergibt.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe in Weiterbildung des ovulationshemmenden Mittels der gattungsgemäßen Art gelöst durch eine derartige Anordnung der Tageseinheiten in der Verpackungseinheit, daß die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente als zuerst und die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente als daran anschließend einzunehmen charakterisiert sind.

Dabei kann vorgesehen sein, daß die Gesamtzahl der Tageseinheiten fortlaufend nach Einnahmetagen, beginnend mit der Zuordnung der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente zum ersten Einnahmetag, über den gesamten gewünschten Zyklus numeriert ist.

Das Mittel nach der Erfindung kann auch gekennzeichnet sein durch eine feste Numerierung der Tageseinheiten.

Alternativ hierzu kann das Mittel nach der Erfindung auch gekennzeichnet sein durch eine variable Numerierung der Tageseinheiten in der Weise, daß der erste Einnahmetag wahlweise der ersten Tageseinheit der ersten oder der zweiten Hormonkomponente zuschreibbar ist.

Das Verfahren nach der Erfindung, welches insbesondere unter Verwendung eines ovulationshemmenden Mittels nach der Erfindung durchführbar ist, zeichnet sich dadurch aus, daß bei Erstverabreichung des Mittels am ersten Tag der Menstruation mit der Einnahme der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente begonnen wird; daß daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall alle weiteren Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente eingenommen werden; daß daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall alle Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente eingenommen werden; und daß schließlich daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall die Einnahme der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente des nachfolgenden Zyklus anschließt.

Dabei kann dann, wenn ein ovulationshemmendes Mittel verabreicht wird, bei dem die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente als zuerst und die Tageseinheit n der zweiten Hormonkomponente als daran an-

schließend einzeln charakterisiert sind, vorgesehen sein, daß bei Erstverabreichung des Mittels die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente verworfen werden.

Der Erfindung liegt die überraschende Erkenntnis zugrunde, daß es gelingt, auch bei ovulationshemmenden Mitteln der gattungsgemäßen Art eine hohe kontrazeptive Sicherheit im ersten Anwendungszyklus zu erreichen, wenn mit der Einnahme der zweiten Hormonkomponente, also der Östrogen/Gestagen-Komponente, am ersten Tag der Menstruation begonnen wird. In entsprechender Weise kann auch bei Umstellung von einem höher dosierten Präparat herkömmlicher Art auf ovulationshemmende Mittel der gattungsgemäßen Art verfahren werden, also sofortige Einnahme der Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente im Anschluß an die letzte Östrogen/Gestagen-Tablette des herkömmlichen Präparates, obwohl dies eigentlich nicht notwendig wäre.

Das erfindungsgemäße Verfahren läßt sich unter Verwendung einer üblichen Packung (z. B. 7 Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente und 21 Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente) der gattungsgemäßen Art dadurch durchführen, daß im ersten Einnahmezyklus die sieben Tageseinheiten bzw. Tabletten der ersten Hormonkomponente verworfen werden, so daß man also sofort am ersten Menstruationstag mit der Einnahme der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente beginnt. Daran anschließend erfolgt die Einnahme nach dem üblichen Schema.

Andererseits kann aber auch so vorgegangen werden, daß eine Verpackungseinheit verwendet wird, in der die zweite Hormonkomponente den Einnahmetagen 1 bis 21, bei einem gewünschten Gesamtzyklus von 28 Tagen, und die erste Hormonkomponente den Einnahmetagen 22 bis 28 zugeordnet wird, woraufhin dann die nächste Verpackungseinheit, beginnend mit der zweiten Hormonkomponente, anschließt, etc.

Eine weitere Alternative besteht darin, eine Verpackungseinheit zu verwenden, bei der die Ziffern der Einnahmetage durch den Benutzer eingestellt werden können, so daß der erste Einnahmetag entweder auf die erste Tageseinheit der ersten Hormonkomponente oder aber auf die erste Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente fällt, wobei ggf. eine runde Packungsform verwendet werden kann, wie sie z. B. beim handelsüblichen Präparat "Trisequens" Verwendung findet.

Die erste Hormonkomponente und die zweite Hormonkomponente können bei dem ovulationshemmenden Mittel nach der Erfindung im übrigen entsprechend der DE-PS 41 04 385 zusammengesetzt sein, auf welche zur weiteren Erläuterung insoweit verwiesen wird.

Nachstehend sind Ausführungsbeispiele der Erfindung beschrieben.

Beispiel 1

Zur ovulationshemmenden Behandlung wurde ein Sequenzpräparat verwendet, welches 21 Tageseinheiten mit jeweils 2 mg Östradiol und 1 mg Norethisteronacetat sowie 7 Tageseinheiten mit jeweils 2 mg Östradiol enthielt. Die erste Tageseinheit mit 2 mg Östradiol und 1 mg Norethisteronacetat wurde am ersten Tag der Menstruation bei Erstverabreichung genommen, woraufhin die weiteren 20 Tageseinheiten mit jeweils 2 mg Östradiol und 1 mg Norethisteronacetat und daran anschließend die 7 Tageseinheiten mit jeweils 2 mg Östradiol verabreicht wurden, mit unmittelbarem Anschluß der ersten der 21 Tageseinheiten mit jeweils 2 mg

Östradiol und 1 mg Norethisteronacetat der nächstfolgenden Packung. Das Mittel wurde über 1 Jahr verabreicht und zeigte von Anfang an bei sehr guter kontrazeptiver Sicherheit praktisch keine Nebenwirkungen.

Beispiel 2

Es wurde ein ovulationshemmendes Mittel verwendet, welches 18 Tageseinheiten mit jeweils 20 µg Ethinylestradiol und 150 µg Levonorgestrel sowie 10 Tageseinheiten mit jeweils 20 µg Ethinylestradiol enthielt. Die Verabreichung entsprach Beispiel 1. Die Beobachtungen entsprachen ebenfalls dem Beispiel 1.

Die in der vorstehenden Beschreibung, in der Zeichnung sowie in den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

Patentansprüche

1. Ovulationshemmendes Mittel zur hormonalen Kontrazeption, mit zwei in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektionierten, zur zeitlich sequentiellen oralen Verabreichung bestimmten Hormonkomponenten, die jeweils aus einer Anzahl räumlich getrennt und einzeln entnehmbar in der Verpackungseinheit untergebrachter Hormon-Tageseinheiten bestehen, wobei eine erste der Hormonkomponenten als hormonellen Wirkstoff im wesentlichen ausschließlich eine Störung der Follikelreifung bewirkendes Östrogenpräparat, die zweite Hormonkomponente hingegen in Kombination ein Östrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat enthält und die Gesamtzahl der Hormontageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten Zyklus ist, die erste Hormonkomponente 5 bis 14 und die zweite Hormonkomponente 23 bis 14 Tageseinheiten umfaßt und die Anzahl der Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente geringer als die Anzahl der Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente ist, gekennzeichnet durch eine derartige Anordnung der Tageseinheiten in der Verpackungseinheit, daß die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente als zuerst und die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente als daran anschließend einzunehmen charakterisiert sind.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Gesamtzahl der Tageseinheiten fortlaufend nach Einnahmetagen, beginnend mit der Zuordnung der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente zum ersten Einnahmetag, über den gesamten gewünschten Zyklus numeriert ist.

3. Mittel nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch eine feste Numerierung der Tageseinheiten.

4. Mittel nach Anspruch 2, gekennzeichnet durch eine variable Numerierung der Tageseinheiten in der Weise, daß der erste Einnahmetag wahlweise der ersten Tageseinheit der ersten oder der zweiten Hormonkomponente zuschreibbar ist.

5. Verfahren zur hormonalen Kontrazeption durch Verabreichung eines ovulationshemmenden Mittels, insbesondere nach einem der vorangehenden Ansprüche, mit zwei in einer Verpackungseinheit räumlich getrennt konfektionierten, zur zeitlich se-

quentiellen oralen Verabreichung bestimmten Hormonkomponenten, die jeweils aus einer Anzahl räumlich getrennt und einzeln entnehmbar in der Verpackungseinheit untergebrachter Hormon-Tageseinheiten bestehen, wobei die erste der Hormonkomponenten als hormonellen Wirkstoff im wesentlichen ausschließlich ein ein Störung der Follikelreifung bewirkendes Östrogenpräparat, die zweite Hormonkomponente hingegen in Kombination ein Östrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat enthält, die Gesamtzahl der Hormontageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten Zyklus ist, die erste Hormonkomponente 5 bis 14 und die zweite Hormonkomponente 23 bis 14 Tageseinheiten umfaßt und die Anzahl der Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente geringer als die Anzahl der Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente ist, dadurch gekennzeichnet, daß bei Erstverabreichung des Mittels am ersten Tag der Menstruation mit der Einnahme der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente begonnen wird; daß daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall alle weiteren Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente eingenommen werden; daß daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall alle Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente eingenommen werden; und daß schließlich daran anschließend ohne einnahmefreies Intervall die Einnahme der ersten Tageseinheit der zweiten Hormonkomponente des nachfolgenden Zyklus anschließt.

6. Verfahren nach Anspruch 5 unter Verwendung eines ovulationshemmenden Mittels, bei dem die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente als zuerst und die Tageseinheiten der zweiten Hormonkomponente als daran anschließend einzunehmen charakterisiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß bei Erstverabreichung des Mittels die Tageseinheiten der ersten Hormonkomponente verworfen werden.

45

50

55

60

65